



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Venclyxto (wenetoklaks)
w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki
limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.1.2017

Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
IBR	Ibrutynib
IDE	idelalizyb
VEN	wenetoklaks
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (B-cell receptor inhibitors)
MRD	minimalnej choroby resztkowej (Minimal Residual Disease)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
Del17p	Delecja w rejonie 17p
mTP53	Mutacja genu TP53
FCR	fludarabina, cyklofosforoamid, rituximab
FR	fludarabina + rytuksymab
TTR	czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (time to first response)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (duration of response)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł	28
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28

4.3.1.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	29
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	31
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	31
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	32
5.3.2.	Wyniki analizy progowej	32
5.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	35
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	35
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	35
5.4.5.	Obliczenia własne Agencji	36
5.5.	Walidacja konwergencji.....	37
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	38
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	41
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	42
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	44
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	45
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	46
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	48
11.	Kluczowe informacje i wnioski	54
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	58
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	59
14.	Źródła.....	60
15.	Załączniki.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.09.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.743.2017.2.PP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732
 - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688
 - Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725
 - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718
 - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695
 - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701
 - Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916
- Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 10 tab. powlekanych à 10 mg – █████ zł
- 14 tab. powlekanych à 10 mg – █████ zł
- 5 tab. powlekanych à 50 mg – █████ zł
- 7 tab. powlekanych à 50 mg – █████ zł
- 7 tab. powlekanych à 100 mg – █████ zł
- 14 tab. powlekanych à 100 mg – █████ zł
- 112 tab. powlekanych à 100 mg – █████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Ltd.
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

AbbVie Polska sp. z o.o.
ul.Postępu 21 B
02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.09.2017 r., znak PLA.4604.743.2017.2.PP (data wpływu do AOTMiT 2.10.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,
- Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,
- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,

stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.10.2017 r., znak OT.4331.1.2017.KD.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 9.11.2017 r. Uzupełnione analizy spełniały wymagania minimalne zawarte w ww. rozporządzeniu. W dniu 23.11.2017 r. wnioskodawca złożył aktualizację analiz HTA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, [REDACTED] et al., Wersja 1.20, Kraków 2017,
- Analiza efektywności klinicznej, Wenetoklaks w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, [REDACTED] et al., Wersja 1.20, Kraków 2017,
- Analiza ekonomiczna dla leku, Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, [REDACTED], Wersja 1.20, Kraków 2017,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, [REDACTED] et al., Wersja 1.20, Kraków 2017,
- Analiza racjonalizacyjna, Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, [REDACTED], Wersja 1.20, Kraków 2017,
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Venclyxto (wenetoklaks) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 16.10.2017 r., znak OT.4331.1.2017.KD.8.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Venclyxto, 10 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732, Venclyxto, 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, Venclyxto, 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725, Venclyxto, 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, Venclyxto, 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, Venclyxto, 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, Venclyxto, 112 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916.
Kod ATC	L01XX52
Substancja czynna	wenetoklaks
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg. Dawka dobowa w pierwszym tygodniu 20 mg, w drugim 50 mg, w trzecim 100 mg, w czwartym 200 mg, w piątym i kolejnych 400 mg.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i>). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. <i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i> , MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Źródło: ChPL Venclyxto

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	5.12.2016 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Status leku sierocego	Tak, we wskazaniach rejestracyjnych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu. Rejestracja warunkowa.

Źródło: ChPL Venclyxto

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek nie był wcześniej oceniany.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 tab. powlekanych à 10 mg – [redacted] zł ▪ 14 tab. powlekanych à 10 mg – [redacted] zł ▪ 5 tab. powlekanych à 50 mg – [redacted] zł ▪ 7 tab. powlekanych à 50 mg – [redacted] zł ▪ 7 tab. powlekanych à 100 mg – [redacted] zł ▪ 14 tab. powlekanych à 100 mg – [redacted] zł ▪ 112 tab. powlekanych à 100 mg – [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (a report from the IWCLL updating the National Cancer Institute-Working Group); 3) pacjenci z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem; 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. <p>lub</p> <p>B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (a report from the IWCLL updating the National Cancer Institute-Working Group); 3) pacjenci bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie brutyn bem; 4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego. <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.</p>
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy HTA częściowo zgodne ze wskazaniem wnioskowanym w ramach programu lekowego. Analizy w wersji 1.0 obejmowały populację pacjentów z niepowodzeniem stosowania BCRi, tj. ibrutynibu i idelalazybu, z których tylko ibrutynib jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego. Analizy w wersji 1.2, przedstawione w ramach aktualizacji wniosku, zawierają dodatkowy scenariusz obejmujący pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu, ale wyłącznie z delecją w obszarze 17p i/lub mutacją TP53.

Program lekowy obejmuje wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu stosowania ibrutynibu, pomijając pacjentów po niepowodzeniu stosowania idelalazybu. Wobec pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, program wymaga niepowodzenia zarówno leczenia immunochemioterapią, jak i ibrutynibem.

Wskazanie rejestracyjne szersze niż wnioskowany program. Rejestracja obejmuje także pacjentów, u których stosowanie ibrutynibu lub idelalazybu jest nieodpowiednie.

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności i propozycja RSS prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Epidemiologia

Najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – >60 rż. wynosi ~20/100 tys.

Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u <30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: Szczeklik 2017

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są, jako: delecje różnych obszarów 17p widoczne w kariotypie lub tylko przy użyciu techniki FISH, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu oceniane przy pomocy cytometrii przepływownej lub immunocytochemii. Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliami genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

Źródło: Studniak 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Otrzymano jedną opinię dotyczącą oszacowania populacji docelowej, jednak nie została ona dopuszczona z uwagi na konflikt interesów. Brak innych źródeł danych nt. populacji. Należy zaznaczyć, że ibrutynib jest refundowany od 1.09.2017 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 1) European Society For Medical Oncology (ESMO) z 2015 roku (ESMO 2015)
- 2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 roku (NCCN 2018)
- 3) Alberta Health Services (AHS) z 2017 roku (AHS 2017)
- 4) Polskie Towarzystwo Hepatologów i Transfuzjologów (PTHiT 2015)
- 5) Brytyjski Komitet Standardów Hematologii (BSCH 2012)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.12.2017. W jego wyniku odnaleziono 5 rekomendacji, które wskazują, że w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii bez względu na obecność delecji 17p lub mutacji TP53, należy stosować produkty lecznicze zawierające wenetoklaks. W rekomendacji Brytyjskiego Komitetu Standardów Hematologii z 2012 nie wymieniono wenetoklaksu, gdyż jest to nowy produkt leczniczy, który podczas wydawania rekomendacji z 2012 nie był jeszcze dopuszczony do obrotu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Wytyczne	
NCCN 2018	Leczenie CLL/SLL	
	<p>bez delecji 17p/ mutacji TP53</p> <p><u>Pierwsza linia dla pacjentów z chorobami współwystępującymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab + chlorambucyl • Ibrutyn b • Ofatumumab + chlorambucyl • Rytuksymab + chlorambucyl • Bendamustyn + przeciwciało monoclonalne CD20 <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab • Wysokie dawki HDMP + rituximab • rytuksymab • Chlorambucyl <p><u>Pierwsza linia dla pacjentów bez chorób współwystępujących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina, cyklofosforoamid, rytuksymab) • Ibrutyn b • Bendamustyn + przeciwciało monoclonalne CD20 • HDMP + rytuksymab • PCR (pentostatyna, cyklofosforoamid, rytuksymab) <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Idelalizyb • Wenetoklaks <p>Alternatywnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszone dawki FCR • Zmniejszone dawki PCR • HDMP + rytuksymab • Lenalidomid+ rytuksymab • Alemtuzumab + rytuksymab 	<p>z delecją 17p/ mutacją TP53</p> <p><u>Pierwsza linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib <p>Alternatywnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDMP + rytuksymab • Obinutuzumab <p style="text-align: center;">Alemtuzumab + rytuksymab</p> <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <p>Preferowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Wenetoklaks + rytuksymab • Idelalizyb + rytuksymab <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDMP + rytuksymab • Lenalidomid + rytuksymab • Alemtuzumab + rytuksymab • Ofatumumab

	Leczenie zaawansowanego CLL, stadium A i B z aktywną chorobą lub stadium C, Rai 0-II z aktywną chorobą lub Rai II-IV	
	<p>bez delecji 17p/ mutacji TP53</p> <p><u>pierwsza linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (fludarabina, cyklofosforoamid, rytuksymab) • Analogi puryny: kladrybina, pentostatyna • U starszych pacjentów: bendamustyna + rytuksymab • Chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne CD20 <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory BCR • Zmniejszone dawki FCR • Podczas remisji należy rozważyć allo-HSCT • bendamustyna + rytuksymab 	<p>z delecją 17p/ mutacją TP53</p> <p><u>pierwsza linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Idelalizyb + rytuksymab • Przeszczep HSCT opcjonalnie <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory BCR • Zmniejszone dawki FCR
AHS 2017	<p><u>Pierwsza linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl • Fludarabina • rytuksymab + przeciwciała monoklonalne CD20 • FR – fludarabina + rytuksymab • FCR (fludarabina, cyklofosforoamid, rituximab) • Bendamustyn + rytuksymab • Ibrutynib u pacjentów ze del 17p • Alemtuzumab - u pacjentów ze del 17p <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib • Idelalizyb + rytuksymab • Fludarabina w skojarzeniu z Alemtuzumabem • Wysokie dawki kortykosterydów • Wenetoklaks • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych 	
NICE 2017	<p>Leczenie CLL/SLL bez względu na obecność delecji 17p/ mutacją TP53</p> <p><u>Pierwsza linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks u pacjentów z del17p/mTP53 • Ibrutynib u pacjentów z del17p/mTP53 • Idelalizyb + rytuksymab • Obinutuzumab • gdy nie można zastosować fludarabiny: bendamustyna, ofatumumab <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks • Ibrutynib • Idelalizyb + rytuksymab • FR fludarabina + rytuksymab 	
BCSH 2012	Leczenie CLL/SLL	
	<p>bez delecji 17p/ mutacji TP53</p> <p><u>Pierwsza linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat FCR • bendamustyna + rytuksymab (w przypadku przeciwwskazań do FCR) • chlorambucyl + ofatumumab / obinutuzumab • chlorambucyl + rytuksymab (w przypadku ograniczonego dostępu do ofatumumabu i obinutuzumab) <p>chlorambucyl lub bendamustyna (pacjenci w złym stanie ogólnym)</p> <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia ± rytuksymab (głównie schematy bendamustyna + rytuksymab i FCR) <p>chlorambucyl w ramach opieki paliatywnej</p>	<p>z delecją 17p/ mutacją TP53</p> <p><u>Pierwsza linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab <p>alemtuzumab ± GKS – przy niedostępności dwóch powyższych opcji terapeutycznych</p> <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • chemioterapia± rytuksymab (bendamustyna+ rytuksymab, FCR) w przypadku gdy niemożliwe jest zastosowanie ibrutynibu i idelalizybu <p>chlorambucyl w ramach opieki paliatywnej</p>

Leczenie CLL/SLL	
PTHiT, PALG- CLL 2015	<p>bez delecją 17p/ mutacją TP53 <u>Pierwsza linia</u> <u>Młodszy (<65. r.ż.) bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy FCR lub CCR <p><u>Starsi (>65. r.ż.) bez innych chorób, i/lub po przebytych infekcjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + rytuksymab • schematy zredukowany FCR lub CCR • chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 • chlorambucyl <p><u>Bez względu na wiek z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 • chlorambucyl <p><u>Starsi w złym stanie ogólnym:</u> chlorambucyl lub cyklofosfamid</p> <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • HDMP + rytuksymab • bendamustyna ± rytuksymab <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • HDMP + rytuksymab • bendamustyna + rytuksymab • schemat FCR/CCR zredukowany <p><u>Młodszy bez innych chorób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR lub CCR • bendamustyna + rytuksymab <p><u>Starsi z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzyć I linię leczenia • bendamustyna + rytuksymab
	<p>z delecją 17p/ mutacją TP53 <u>Pierwsza linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab (przy braku innych opcji terapeutycznych) • alemtuzumab + GKS • rytuksymab + HDMP • schematy FCR lub CCR (u młodszych bez chorób współistniejących chlorambucyl ± przeciwciało anti-CD20 (u starszych z chorobami współistniejącymi)) <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks • rytuksymab + HDMP • alemtuzumab

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, jednak nie została ona dopuszczona z uwagi na konflikt interesów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak aktywnych, refundowanych terapii w ocenianym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC	<p>W Polsce żaden z preparatów BCRI nie jest finansowany ze środków publicznych, tym niemniej część pacjentów otrzymała możliwość stosowania brutyn b w ramach programu wczesnej dostępności do ibrutynibu finansowanego przez firmę Janssen Cillag. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji BCRI zaleca się zastosowanie innego leku z tej grupy lub wenetoklaksu, jednakże w Polsce żaden z tych preparatów nie jest obecnie finansowany w Polsce, a ewentualne zastosowanie możliwe jest wyłącznie w ramach badań klinicznych. Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są zatem do chemioterapii i chemioimmunoterapii, przy czym preparaty te nie mogą być traktowane jako rutynowe postępowanie po BCRI, gdyż zgodnie z zapisami w ChPL zarówno brutyn b, jak i idelalis b mogą być zastosowane wyłącznie u pacjentów, u których nie można podać chemioimmunoterapii. Tym samym u pacjentów leczonych uprzednio BCRI w warunkach polskich jedyną dostępną (refundowaną) opcją jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC). Potwierdzają to dane dotyczące praktyki klinicznej w Polsce, zgodnie z którymi u większości pacjentów przerywających terapię BCRI (zarówno z jak i bez del17p) nie zastosowano żadnego leczenia przeciwnowotworowego, pojedynczym pacjentom podawano wprawdzie chemioterapię, przy czym u każdego zastosowano inny schemat terapii, zatem nie można wskazać żadnego standardu postępowania poza BSC rozumianą jako brak leczenia cytotoksycznego.</p> <p>Według wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, tym niemniej metoda ta jest stosunkowo rzadko wykorzystywana z uwagi na wiek pacjentów, konieczność posiadania dawcy oraz ewentualne powikłania post-proceduralne (wąska grupa pacjentów). Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT wykonuje się u pacjentów w stanie remisji.</p>	Wybór poprawny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wenetoklaksu w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się oraz, u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z PBL: <ul style="list-style-type: none"> z obecnością delekcji w obszarze 17p lub zmutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się; bez delekcji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie BCRi 	<ul style="list-style-type: none"> kwalfikowano wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i/lub dokonano oceny skuteczności leczenia przygotowującego chorego do HSCT 	-
Interwencja	VEN stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, zgodnie z zapisami ChPL		-
Komparatory	BSC rozumiany jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego		-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), minimalna choroba resztkowa (MRD) jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> AE ogółem, SAE, 	<ul style="list-style-type: none"> nie podano danych odnośnie do skuteczności terapii, oceniano skuteczność leczenia podtrzymującego (pacjenci bez wskazań do leczenia przeciwnowotworowego), 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne randomizowane i nierandomizowane Badania obserwacyjne, w tym badania dotyczące efektywności praktycznej Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> prezentowano opis pojedynczego przypadku (<i>case studies</i>). 	-
Inne kryteria			-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania właściwych baz informacji naukowej, m.in.: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) oraz rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) i innych źródeł danych zalecanych w polskich wytycznych HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono w czerwcu 2017 r.

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę strategie wyszukiwania zostały wykonane prawidłowo. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Library, z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 15 lutego 2017 roku (przeszukanie nr 1) oraz 27 lutego 2017 roku (przeszukanie nr 2). W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem BCRI:
 - opisane w 13 pozycjach bibliograficznych (Jones 2016a, Jones 2016b, Jones 2016c, Jones 2015, Coutre 2016, Davids 2016b, Davids 2016d, Davids 2016e, Seymour 2014c, Seymour 2014b, Raport oceny produktu leczniczego - EMA, ChPL Venclyxto, NCT02141282 - dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov)
 - 1 badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu
- oraz
- dane dla pacjentów po niepowodzeniu terapii BCRI, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program*) w Polsce

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

W ramach zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca włączył także do analizy jedno badanie II fazy M13-982 opisane w publikacji Stilgenbauer 2016.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>M14-032</p> <p>(Jones 2016a, Jones 2016b, Jones 2016c, Jones 2015, Coutre 2016, Davids 2016b, Davids 2016d, Davids 2016e, Seymour 2014c, Seymour 2014b, Raport oceny produktu leczniczego - EMA, ChPL Venclyxto, NCT02141282)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>AbbVie, Genentech/Roche</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, międzynarodowe nie randomizowane Przypisanie do pojedynczej grupy Open- label badanie <ul style="list-style-type: none"> II faza -oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotną postacią PBL po leczeniu BCRi. <p>Typ hipotezy: b.d.</p> <p>Interwencja:</p> <p>VEN - 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę</p> <p>Przewidywana data opublikowania końcowych danych grudzień 2018r.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza PBL zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008; nawrót lub progresja choroby ze wskazaniem do leczenia po niepowodzeniu terapii BCRi; ECOG \leq 2; prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego opisane jako: ANC \geq 1000/μl; PLT \geq 30,000/μl; Hb \geq 8 g/dl; klirens kreatyniny \geq50 ml/min i brak zaburzeń w zakresie krzepnięcia krwi i funkcjonowania wątroby <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyty allo-HSCT w ciągu ostatniego roku; transformacja Richtera potwierdzona badaniem PET lub biopsją aktywna i niekontrolowana cytopenia zespół złego wchłaniania lub inny stan wykluczający dojelitową drogę podania leku HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C wymagające leczenia; przeciwwskazania lub alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasburiakazę <p>Liczba pacjentów: post-IBR - 43 post-IDE - 21</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> DOR TTP PFS OS MRD
<p>Mato 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>b.d.</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, retosepektywne cel – zebranie informacji nt. odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru <i>Connect@ CLL Registry</i>. <p>Typ hipotezy: b.d.</p> <p>Interwencja: VEN</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z PBL po przerwaniu leczenia inhibitorami BCR <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> bd <p>Liczba pacjentów: post-BCRi - 26</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR <p>Powody przerwania terapii</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>M13-982 (Stilgenbauer 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genentech/Roche</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, otwarte prospektywne badanie <p>- II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL z obecnością del17p</p> <p>Typ hipotezy: b.d.</p> <p>Interwencja: VEN - 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza PBL zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008; nawrót lub progresja po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia; obecność del17p w $\geq 7\%$ komórek krwi obwodowej (oznaczenie metodą FISH) ECOG ≤ 2; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego opisane jako: ANC $\geq 1000/\mu\text{l}$; PLT $\geq 30,000/\mu\text{l}$; Hb ≥ 8 g/dl; klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min i brak zaburzeń w zakresie krzepnięcia krwi i funkcjonowania wątroby <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyty allo-HSCT ; transformacja Richtera; niekontrolowana cytopenia lub infekcja ogólnoustrojowa białaczka prolimfocytowa; uprzednie leczenie VEN; leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CYP3A, induktorów CYP3A lub warfaryny (7 dni przed VEN), GKS z zamiarem leczenia nowotworu, inne leki przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, radioterapia lub inne leczenie eksperymentalne (14 dni przed VEN), lek biologiczny o działaniu przeciwnowotworowym (8 tyg. przed VEN) niewydolność sercowo-naczyniowa ≥ 2 klasy NYHA HIV lub przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C wymagające leczenia; aktywne nowotwory inne niż PBL w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania <p>Liczba pacjentów: Kohorta poszerzonego bezpieczeństwa - 38</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR bezpieczeństwo <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> CR PR PFS OS MRD TTR
<p>dane pacjentów post-BCRi (Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jednoośrodkowe Dane poufne opisujące wyniki polskich pacjentów, przerywających leczenie w programie wczesnej dostępności dla IBR opisujące przyczyny przerwania terapii IBR oraz rodzaj i skuteczność terapii zastosowanych w kolejnych liniach leczenia 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerwana terapia IBR w ramach programu wczesnej dostępności (Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program) <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b.d. <p>liczba pacjentów: BSC post-BCRi - ■</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2 i A.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu 8-punktowej skali NICE. Wiarygodność badania M14-032 oceniono na 6 punktów. Ocenę obniżono ze względu na brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania oraz brak definicji punktów końcowych. Analitycy Agencji uważają tę ocenę punktową za prawidłową. Ponadto badanie zakwalifikowane zostało jako typ IID wg AOTMiT (tj. badanie jednoramienne). Badanie oceniające efektywność rzeczywistą wenetoklaksu – Mato 2017, oceniono na 5/8 punktów wg skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, brak perspektywnego charakteru badania oraz brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania. Badanie Mato 2017 zostało zakwalifikowane jako typ IVC (tj. inne badanie grupy pacjentów). Do analizy włączono również dane pacjentów post-BCRi w warunkach polskich zebrane w oparciu o informacje przekazane przez eksperta klinicznego, leczącego pacjentów w ramach programu wczesnej dostępności dla ibrutynibu (Ibrutinib; PCI-32765, JNJ54179060, Named Patient Program). Wiarygodność tego badania oceniono jedynie na 2/8 punktów w skali NICE. Punkty przyznano za jasno sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz za prawidłowe przedstawienie najważniejszych wyników badania. Według wytycznych AOTMiT, badanie zostało zakwalifikowane jako typ IVC (tj. inne badanie grupy pacjentów). Badanie M13-982 opisane w publikacji Stilgenbauer 2016, które zostało użyte w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa zostało ocenione przez wnioskodawcę na 7/8 punktów w skali NICE. Ocenę obniżono jedynie z powodu braku informacji odnośnie do konsekwentnego doboru pacjentów do badania. Analitycy Agencji uważają tę ocenę punktową za prawidłową. Ponadto badanie zakwalifikowane zostało jako typ IID wg AOTMiT, tj. badanie jednoramienne.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL (brak publikacji pełnotekstowej).
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analitycy Agencji uważają, że wnioskodawca poprawnie wskazał ograniczenia jakości w włączonych do przeglądu badaniach. Niemniej analitycy pragną podkreślić, że jakość włączonego badania budzi wątpliwość co do zasadności możliwości oceny wnioskowanej technologii. Badanie M14-032 to nadal trwająca jednoramienna próba kliniczna, na podstawie której Europejska Agencja ds. Leków dopuściła do obrotu produkt leczniczy Venclyxto, pomimo że jest to badanie II fazy. Wątpliwości Agencji budzi brak obecności randomizowanego badania III fazy, w którym oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VEN w populacji dorosłych chorych na PBL po uprzednim niepowodzeniu terapii wykorzystujących BCRi (ibrutinib, idelalizyb) w porównaniu do jakiegokolwiek innej technologii medycznej. Dodatkowo wyniki zaprezentowane w analizie wnioskodawcy pochodzą z analiz wstępnych (ang. *interim analysis*) badania M14-032 publikowanych w postaci doniesień konferencyjnych (źródło niskiej wiarygodności) lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL, brak jest natomiast publikacji pełnotekstowych, w których znajdują się informacje o najwyższej wiarygodności.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami oraz wynikająca z tego faktu konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Jednocześnie porównanie pośrednie jakościowe w populacji docelowej możliwe było tylko dla jednego punktu końcowego, tym niemniej zawarte w analizie klinicznej dane dla pacjentów post-BCRi odnoszą się do rzeczywistych wyników uzyskiwanych w tej grupie pacjentów w Polsce.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. W analizie klinicznej wnioskodawcy oba włączone badania były próbami jednoramiennymi bez porównania do komparatorów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod takich jak np. proste zestawienie badań. Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił właśnie proste zestawienie wyników, mimo iż nazwał je porównaniem bezpośrednim

Populacja z badania M14-032 oraz polska populacja post-BCRi (BSC) różniły średnim wiekiem i odsetkiem mężczyzn w grupach. W polskiej populacji post-BCRi oznaczano jedynie delecję w obszarze 17p, tj. nie oceniano ekspresji mutacji TP53. Ponadto nie oceniano sprawności wg skali ECOG. Wieloośrodkowe badanie M14-032 zostało ocenione na 6/8 w skali NICE oraz jako typ II D wg wytycznych AOTMiT – czyli jednoramienne badanie eksperymentalne. Natomiast dane od pacjentów post-BCR, zostały ocenione jedynie na 2/8 w skali NICE oraz jako typ IVC wg wytycznych AOTMiT – inne badanie opisowe grupy pacjentów. Ze względu na wyżej wymienione informacje analitycy Agencji uznają „porównanie pośrednie” przedstawione przez wnioskodawcę za zestawienie wyników.

- Przeprowadzone zestawienie wyników badań, na podstawie których w późniejszych częściach wnioskodawca porównuje skuteczność wenetoklaksu z BSC, według analityków Agencji budzi pewne wątpliwości. Badanie kliniczne M14-032 jest prowadzone w USA, natomiast zestawione z nimi wyniki pacjentów post BCRi odnoszą się tylko do polskiej populacji. Analitycy agencji uważają, że BSC w warunkach polskich może różnić się do BSC w krajach bardziej rozwiniętych, przez co porównanie do wyników badania M14-032 może dawać niezgodną z rzeczywistością warunkami większą korzyść na rzecz wnioskowanej technologii.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dane z analiz wstępnych (ang. *interim analysis*) M14-032 raportowane w abstraktach konferencyjnych. Często wyniki te były przedstawione w niezrozumiałym sposobie – analizy pośrednie zostały nazwane w ten sam sposób, mimo że dotyczyły różnych dat odcięcia danych.
- W przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delecji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono powodów, dla których nie złączono wyników dla tej subpopulacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W kolejnych częściach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki z badania M14-032 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRI. Badanie M14-032 jest aktualnie badaniem w toku, a przewidywana data jego zakończenia (wg informacji udostępnionej na portalu *clinicaltrial.gov*) przypada na grudzień 2018 r. Obecnie jedyną dostępną formą publikacji badania M14-032 są abstrakty i postery konferencyjne, dokumentacja z rejestracji leku w EMA oraz dane surowe z tego badania przesłane przez wnioskodawcę.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

W najnowszej analizie pośredniej badania M14-032 (data odcięcia danych - 10 czerwiec 2016) w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w pierwszej analizie (luty 2016) badania Jones w obu grupach wyniosła 8,3 miesiąca, natomiast w najaktualniejszej analizie (VI 2016) w grupie post-IBR wyniosła 13 miesięcy (zakres 0,1-18 miesięcy) oraz 9 miesięcy (zakres 1,3-16 miesięcy) w grupie post-IDE. Według wyników ocenianych przez niezależną komisję, szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalizyb. Szacowane 12-miesięczne przeżycie całkowite dla populacji łącznej post-BCRI wynosiło 90%. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCR, M14-032)

Punkt końcowy	Mediana, miesiące (95% CI)
	post-BCRI N = 64
OS	NR
PFS	NR

Tabela 10. Odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera (post-BCRI, M14-032)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	post-BCRI N = 64	
		post-IBR N = 43	post-IDE N = 21
OS (%)	6	90,6 [76,8; 96,4]	95,2 [70,7; 99,3]
	12	90 [79; 96]	

W obu analizach badania M14-032, zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutynib jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalizyb, nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Mediana okresu leczenia pierwszej analizie (luty 2016) w obu grupach wyniosła 8,3 miesiąca, natomiast w następnej analizie (data odcięcia danych - b.d.) dla obu grup wyniosła 11,7 miesięcy. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRI wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, M14-0032)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	post-BCRi N = 64	
		post-IBR N = 43	post-IDE N = 21
PFS (%)	6	88 [73,7; 94,9]	90 [66,2; 97,5]
		89 [78,0; 94,5]	
	12	69 [50,9; 81,8]	84 [57,2; 94,6]
		72 [56,6; 82,4]	

Odpowiedź na leczenie

W badaniu M14-032, według najnowszej analizy pośredniej przeprowadzonej przez niezależną komisję, wśród pacjentów z chroniczną białaczką limfoblastyczną, odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił 67% (w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%), a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2% pacjentów z grupy, w której pacjenci byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutynibem oraz nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej w grupie post-IDE.

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi M14-032)

Punkt końcowy	n/N (%)		
	post - IBR	post - IDE	post - BCRi
Według oceny badacza			
ORR	29/43 (67%)	12/21 (57%)	41/64 (64%)
CR	3/43 (7%)	3/21 (14%)	6/64 (9%)
PR	26/43 (60%)	9/21 (43%)	35/64 (55%)
Według oceny niezależnej komisji			
ORR	30/43 (70%)	13/21 (62%)	43/64 (67%)
CR	1/43 (2%)	0/21 (0%)	1/64 (2%)
PR	29/43 (67%)	13/21 (62%)	42/64 (66%)

Analiza warstwowa w zależności od obecności del17p i/lub mTP53 przeprowadzona w I i IV analizie pośredniej potwierdza aktywność wenetoklaksu niezależnie od obecności ww. nieprawidłowości cytogenetycznych, o czym świadczy fakt, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną w populacji z del17p i/lub mTP53 wynosił 70%, a w populacji bez del17p i/lub mTP53 osiągnął 66%.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL z/bez del17p i/lub mTP53 PBL (post-BCRi, M14-032)

Populacja	ORR n/N (%)		
	post - IBR	post - IDE	post - BCRi
Według oceny badacza			
del17p i/lub mTP53	13/21 (62%)	2/2 (100%)	15/23 (65%)
bez del17p i/lub mTP53	16/22 (73%)	10/19 (53%)	26/41 (63%)
Według oceny niezależnej komisji			
del17p i/lub mTP53	15/21 (71%)	1/2 (50%)	16/23 (70%)
bez del17p i/lub mTP53	15/22 (68%)	12/19 (63%)	27/41 (66%)

W pierwszej analizie pośredniej w populacji post-BCRi mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. W ocenie niezależnej komisji odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji był wysoki zarówno w grupie post-IDE, jak i w grupie post-IBR i wynosił odpowiednio 100% i 92%. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji post-BCRi wynosiła 1,6 miesiąca.

Tabela 14. Czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, M14-032)

Punkt końcowy	Mediana, miesiące (95% CI)	
	post - BCRi	
	post - IBR	post – IDE
Według oceny badacza		
DOR	NR	NR
TTR	1,6 [1,6-11]	1,7 [1,6-8,1]
	1,6 [1,6-11]	
Według oceny niezależnej komisji		
TTR	1,6 [1,0; 5,5]	1,6 [1,6; 2,2]

Tabela 15. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, M14 032)

Analiza (data)	Typ analizy	DOR (%)	
		post – IBR	post – IDE
I (luty 2016)	Ocena według badacza	90,9 [68,1; 97,6]	100 [b.d.]
	Ocena według niezależnej komisji	92,2 [71,8; 98,0]	100 [b.d.]

Od 1 września 2017 r. jeden z inhibitorów BCRi – ibrutinib jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z załącznikiem B.92 „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. W związku z powyższym zaprezentowano surowe dane z badania M14-032 dla pacjentów z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem na podstawie, których oceniano efektywność wenetoklaksu. Dane uwzględniają dłuższy okres obserwacji ██████████ Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS wyznaczono zawiężając się do wyników pacjentów z ramienia IBR badania M14-032 oraz, u których stwierdzono występowanie delekcji 17p i/lub mutacji TP53. ██████████

Minimalna choroba resztkowa

W badaniu M14-032 przeprowadzono także analizę minimalnej choroby resztkowej (MRD), ocenianą u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, u których za pomocą czułych metod diagnostycznych, np. PCR typu ASO stwierdzano obecność przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną nawrotu choroby. Na podstawie najnowszej analizy pośredniej badania M14-032 w populacji po wcześniejszym, nieudanym leczeniu inhibitorami receptorów limfocytów B, ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej odnotowano u 33% pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z negatywną MRD w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (M14-032)

Analiza	Okres obserwacji	post – BCRi [n/N (%)]	
		MRD (-) we krwi obwodowej	MRD (-) w szpiku kostnym
I (luty 2016)	5,5 miesiąca	8/27 (30%)	b.d.
I (luty 2016)	5,5 miesiąca	8/34 (24%)	b.d.
	8,3 miesiąca	12/b.d.	b.d.
	11 miesięcy	13/b.d.	b.d.
III (b.d.)	Post-IBR – 12 miesięcy Post-IDE – 9 miesięcy	16/b.d.	1/b.d.
IV (czerwiec 2016)	b.d.	14/42 (33%)	b.d.



Analiza skuteczności praktycznej

W analizie wnioskodawcy przedstawiono też wyniki dotyczące skuteczności stosowania wenetoklaksu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Informacje na ten temat zaczerpnięto z retrospektywnego badania Mato 2017. Informację na temat odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu uzyskano na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru *Connect® CLL Registry*. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. W badaniu Mato 2017 raportowano wynik w grupie post-IBR, nie raportowano natomiast wyników z grupy wcześniej leczonej idelalizybem. Odsetek odpowiedzi ogólnych w grupie post-IBR był nieznacznie wyższy (79%) w porównaniu do pozostałych BCRi, a mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	post - IBR	post – BCRi
ORR	b.d. (79%)	19/26 (74%)
CR	b.d.	8/26 (32%)
PR	b.d.	11/26 (42%)

Zestawienie wyników BSC z VEN

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił zestawienie wyników dotyczących skuteczności VEN w populacji chorych na PBL leczonych wcześniej BCRi z wynikami pacjentów post-BCRi w warunkach polskich zebranych w oparciu o informacje przekazane przez eksperta klinicznego, leczącego pacjentów w ramach programu wczesnej dostępności dla ibrutynibu (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program*). Podczas trwania programu leczono około 240 pacjentów z PBL/SLL, z czego u 37 osób zaprzestano terapii. Dane dotyczące przyczyn przerwania leczenia IBR dostępne były dla 20 pacjentów z PBL (54%) a przyczyną przerwania terapii była: progresja (40%) oraz zdarzenia niepożądane (60%). Mediana okresu leczenia ibrutynibem wynosiła 3,5 mies. Mediana wieku pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia IBR wynosiła 63,5 roku, mężczyźni stanowili 55% badanej grupy. Obecność del17p stwierdzono u 31% pacjentów.

W badaniu M14-032 dotyczącym skuteczności VEN w populacji chorych z PBL leczonych wcześniej BCRi nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, natomiast mediana przeżycia całkowitego oszacowana dla polskich pacjentów przerywających terapię IBR wynosiła [redacted]. W obu analizach badane interwencje stanowiły II lub kolejną linię leczenia. W grupie post-IBR badania M14-032 analizie podlegało 64 pacjentów, natomiast w drugim badaniu analiza objęła [redacted]. Porównanie w zakresie innych ocenianych w analizie punktów końcowych nie jest możliwe z uwagi na brak danych dla polskiej populacji post-BCRi.

Tabela 18. Zestawienie wyników odnośnie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del i/lub mTP53 (post-BCRi)

Badanie	Mediana OS
M14-032	NR
Dane pacjentów post-BCRi	[redacted]

4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa wenetoklaksu w populacji post-BCRi raportowano w badaniu M14-032 oraz w ramach dodatkowej zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, w której uwzględniono wyniki wszystkich zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań dla wenetoklaksu.

W badaniu M14-032, w którym mediana czasu trwania leczenia dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii ibrutynibem wynosiła 13 mies., a dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii idelalizybem wynosiła 9 mies., wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych. Zaprzestanie leczenia

z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia. Ponadto w badaniu M14-032 odnotowano po 2 przypadki TLS, spośród których jeden miał charakter laboratoryjny a drugi kliniczny.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, M14 032)

Punkt końcowy	ogółem	AE 3- 4 stopnia
	post- BCRi n/N (%)	post- BCRi n/N (%)
AE ogółem	64/64 (100%)	bd
AE prowadzące do zgonu	2/64 (3%)	x
zgony	6/64 (9%)	x
AE		
Biegunka	27/64 (42%)	x
Nudności	26/64 (41%)	x
Neutropenia	23/64 (36%)	20/64 (31%)
Anemia	23/64 (36%)	14/64 (22%)
Zmęczenie	20/64 (31%)	x
Zmniejszenie liczby płytek krwi	16/64 (25%)	x
SAE		
Trombocytopenia	bd	10/64 (16%)
Gorączka neutropeniczna	6/64 (9%)	x
Zapalenie płuc	5/64 (8%)	x
Niewydolność wielonarządowa	2/64 (3%)	x
Wstrząs septyczny	2/64 (3%)	x
Wzrost poziomu potasu we krwi	2/64 (3%)	x

4.3.1. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono także wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, która została przygotowana na podstawie raportu EMA, zawierającego dane z populacji post-BCRi pochodzące z dwóch badań oceniających VEN (M14-032 - Roberts 2016, Jones 2016 oraz M13-982 - Stilgenbauer 2016) obejmujących łącznie 94 pacjentów leczonych przez okres 7,8 mies. (mediana) (data analizy pośredniej 10 luty 2016). Prezentowane dane wskazują, że co najmniej jednego AE doświadczali wszyscy pacjenci. Zdarzenia w stopniu 3./4. raportowano u 71% pacjentów, a SAE u 49% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: anemia, neutropenia, biegunka, nudności, zmęczenie, z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia i zmniejszenie liczby neutrofilii. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, M14-032, M13-982)

Punkt końcowy	ogółem	AE 3- 4 stopnia
	post- BCRi n/N (%)	post- BCRi n/N (%)
AE ogółem	64/64 (100%)	67/94 (71%)
AE prowadzące do zgonu	2/64 (3%)	x
zgony	6/64 (9%)	x
AE		
Biegunka	33/94 (35%)	x
Nudności	30/94 (32%)	x
Zaparcia	11/94 (12%)	x
Neutropenia	33/94 (35%)	29/94 (31%)
Anemia	35/94 (37%)	18/94 (19%)
Gorączka	8/94 (9%)	x
Zmęczenie	26/94 (28%)	x
Obrzęk obwodowy	11/94 (12%)	x
Zmniejszenie liczby neutrofilii	21/94 (22%)	16/94 (17%)
Hiperfosfatemia	16/94 (17%)	x
Hipokaliemia	12/94 (13%)	x
Ból pleców	7/94 (7%)	x
Ból głowy	9/94 (10%)	x
Kaszel	17/94 (18%)	x
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10/94 (11%)	x
Trombocytopenia	bd	14/94 (15%)
SAE		
Ogółem	46/94 (49%)	x
Gorączka neutropeniczna	x	10/94 (11%)

4.3.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających wenetoklaks zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących produkt Venclyxto były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, uczucie zmęczenia, hiperfosfatemia, wymioty i zaparcia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu wenetoklaks. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Produkt leczniczy Venclyxto został dopuszczony do obrotu na terenie USA w kwietniu 2016 r., natomiast na terenie EU w grudniu 2016 r. Do tej pory na stronie agencji FDA, EMA, MHRA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w charakterystyce produktu leczniczego Venclyxto:

- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie produktu Venclyxto®.
- Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia: należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego.
- Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B.
- Ryzyko zmniejszenia skuteczności podczas stosowania z induktorami CYP3A4.
- Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności produktu Venclyxto (wenetoklaks, VEN) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. W analizie użyteczności kosztów VEN porównano z BSC z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną), w dożywotnim horyzoncie czasowym (max do wiek = 100 lat). Wnioskodawca przedstawił model Markowa z trzema stanami – przed progresją, po progresji i śmierć.

Przez BSC należy rozumieć brak aktywnego leczenia. Pod koniec życia pacjenci z obydwu ramion modelu mieli zapewnioną opiekę paliatywną.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

PFS i OS dla VEN za danymi surowymi z badania M14-032.

OS dla BSC za wynikami programu wczesnej dostępności ibrutynibu w Polsce.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, progresji choroby i opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

Opis stanu zdrowia przed progresją na VEN za badaniem M14-032, pomiar za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Oszacowanie użyteczności na podstawie polskich norm Golicki 2014. Użyteczność w stanie po progresji za Beusterien 2010.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów.

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej - pacjenci po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53

Parametr	VEN	BSC
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 551 876 z RSS: [REDACTED]	4 077
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 547 799; z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	3,05	0,41
Efekt inkrementalny [QALY]	2,64	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 207 779; z RSS: [REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEN vs BSC wyniósł 208 tys. zł/QALY bez RSS i [REDACTED] zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

Pacjenci po niepowodzeniu leczenia BCRi (ibrutynib lub idelalizyb)

W przypadku pacjentów bez delekcji w obszarze 17p i bez mutacji TP53 wymagane było niepowodzenie zarówno chemioimmunoterapii, jak i leczenie BCRi.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej - pacjenci po niepowodzeniu leczenia BCRi

Parametr	VEN	BSC
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 911 030 z RSS: [REDACTED]	4 094
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 906 936 z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	4,62	0,43
Efekt inkrementalny [QALY]	4,19	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 216 438 z RSS: [REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEN vs BSC wyniósł 216 tys. zł/QALY bez RSS i [REDACTED] zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

5.3.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto VEN, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z analizy podstawowej jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

¹ 134 514 zł, aktualizacja AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy po aktualizacji wysokości progu przez AOTMiT [zł]

Opakowanie VEN	Cena wnioskowana	Cena progowa w populacji	
		Po niepowodzeniu leczenia BCRi	Po niepowodzeniu brutyn bu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53
10 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	137,33	142,76
14 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	192,27	199,86
5 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	343,33	356,90
7 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	480,66	499,65
7 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	961,33	999,31
14 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	1 922,65	1 998,62
112 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	15 381,20	15 988,95

Ceny oszacowane przez zrównanie współczynników CUR zaprezentowano w tabeli poniżej. Oszacowane wartości są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

Tabela 24. Ceny oszacowane przez zrównanie CUR [zł]

Opakowanie VEN	Cena wnioskowana	Cena zrównująca CUR w populacji	
		Po niepowodzeniu leczenia BCRi	Po niepowodzeniu brutyn bu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53
10 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	7,50	7,40
14 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	10,50	10,36
5 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	18,74	18,49
7 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	26,24	25,89
7 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	52,48	51,78
14 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	104,96	103,55
112 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	839,70	828,42

W związku z brakiem badań RCT porównujących VEN z BSC, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Cena VEN oszacowana zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji musiałaby być jednak mniejsza od zera – szukana cena nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł VEN nie spełnia powyższego warunku.

Przez BSC należy rozumieć brak aktywnego leczenia. Pod koniec życia pacjenci z obydwu ramion modelu mieli zapewnioną opiekę paliatywną.

5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę deterministyczną obejmującą 15 scenariuszy i analizę probabilistyczną. Analizy poprawne, jednak wydaje się, że analizy mogłyby obejmować większą liczbę scenariuszy i parametrów. Brak wykresów tornado utrudnia wnioskowanie. Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla zaktualizowanych analiz, tj. dla subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53.

Największa zmiana na korzyść VEN wiązała się ze zmianą rozkładu opisujące OS w ramieniu VEN. Największa zmiana na niekorzyść VEN wiązała się z wykorzystaniem alternatywnych wartości użyteczności oraz modelowania PFS w ramieniu VEN na podstawie badania Mato 2017.

Analiza probabilistyczna wskazuje na ok. prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej z RSS i ok. 4% prawdopodobieństwo bez RSS.

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wnioskodawca przedstawił pełną analizę dla programu lekowego złożonego w ramach wniosku refundacyjnego, tj. obejmującego pacjenci po niepowodzeniu leczenia BCRi (ibrutynib lub idelalizyb). Wnioskodawca nie przedstawił pełnej analizy dla zmienionego w ramach konsultacji z NFZ programu lekowego. Aktualizacja wnioskodawcy dot. wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53. Brak analizy dla pacjentów bez delekcji 17p lub mutacji TP53 po niepowodzeniu ibrutynibu i chemioimmunoterapii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór komparatorów, horyzontu czasowego, typu modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych poprawny.

Wątpliwość budzi założenie dotyczące stanu wyjściowego pacjentów po niepowodzeniu wcześniej linii leczenia, tj. na w „chwili startu” modelu ekonomicznego. Wnioskodawca przyjął, że 100% pacjentów w ramieniu VEN znajduje się w stanie PFS, podczas gdy ten sam odsetek dla ramienia BSC wynosi 0%. Skutkuje to gwałtownym spadkiem użyteczności całej kohorty pacjentów otrzymujących BSC w porównaniu z kohortą pacjentów otrzymujących VEN, co nie wydaje się uzasadnione klinicznie.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe dotyczące efektu klinicznego i kosztów prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów związanych z doбором lub ekstrakcją danych. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki porównania na podstawie jednoramiennego badania II fazy dla VEN, z którym zestawiono skuteczność praktyczną BSC należy traktować z bardzo dużą ostrożnością z uwagi na różnice pomiędzy ocenianymi populacjami i różnice w jakości opieki nad pacjentem w badaniach klinicznych w porównaniu z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce (skutecznością praktyczną). W opinii analityków Agencji zestawienia badań jednoramiennych nie można traktować jak tzw. naiwnego porównania pośredniego, co zdaje się sugerować wnioskodawca. Dodatkowo, modelowanie oparto na nieweryfikowalnych, niepublikowanych danych wnioskodawcy, bez oceny z trybie *peer review*.

Użyteczności wykorzystane przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej wydają się zbyt wysokie. W badaniu M14-032 użyteczność pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oceniono na 1,000, częściową odpowiedź na 0,893, a nieuzyskujących odpowiedzi na 0,823. Jest zupełnie nieprawdopodobne, że pacjenci w podeszłym wieku po niepowodzeniu ibrutynibu, niemal natychmiast do rozpoczęciu stosowania VEL osiągają tak wysokie wartości użyteczności, w szczególności znajdują się w najlepszym wyobraźnym stanie zdrowia. Średnia ważona liczbą pacjentów użyteczność w badaniu M14-032 wyniosła 0,859.

Alternatywne oszacowania użyteczności w stanie PFS to 0,710 za Beusterien 2010 i 0,526 za Tolley 2013. Powyższe wartości pochodzą z poprawnego przeglądu badań dot. użyteczności wnioskodawcy i zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Należy zaznaczyć, że podobną uwagę zgłosił komitet oceniający NICE, a ostatecznie zaakceptowana wartość użyteczności wynosiła 0,748 (patrz NICE 2017, akapit 4.22).

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Brak badań obserwacyjnych pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.4.5. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niepewności związane z danymi dot. skuteczności oraz wartościami użyteczności poniżej zdecydowano się przedstawić dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości, częściowo tożsame ze scenariuszami analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Tabela 26. Dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości [zł/QALY]

Scenariusz	ICUR w populacji			
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
	Po niepowodzeniu leczenia BCRi		Po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53	
Analiza podstawowa		216 438		207 779
PFS VEN za Mato 2017 (rozkład log-normalny)		436 109		460 240
Użyteczności za Beusterien 2010		238 390		227 767
Użyteczności za Tolley 2013		458 670		447 897
PFS VEN za Mato 2017 (rozkład log-normalny) i użyteczności za Beusterien 2010		537 412		572 596
PFS VEN za Mato 2017 (rozkład log-normalny) i użyteczności za Tolley 2013		684 057		707 687

Mając na uwadze argumenty przytoczone w poprzednich punktach, w opinii analityków Agencji bardziej prawdopodobne są wartości użyteczności za Beusterien 2010. Biorąc natomiast pod uwagę brak pośredniego lub bezpośredniego porównania VEN z BSC, spójniejszym metodologicznie wydaje się zestawienie skuteczności praktycznej VEN w USA (PFS za Mato 2017) i skuteczności praktycznej BSC w Polsce. Dla powyższego scenariusza przedstawiono oszacowanie cen progowych i cen oszacowanych przez zrównanie współczynników CUR. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej PFS VEN za Mato 2017 (rozkład log-normalny) i użyteczności za Beusterien 2010 [zł]

Opakowanie VEN	Cena wnioskowana	Cena progowa w populacji	
		Po niepowodzeniu leczenia BCRI	Po niepowodzeniu brutyn bu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53
10 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	54,96	51,29
14 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	76,94	71,80
5 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	137,40	128,22
7 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	192,36	179,50
7 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	384,71	359,00
14 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	769,42	718,01
112 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	6 155,36	5 744,04

Tabela 28. Ceny oszacowane przez zrównanie CUR PFS VEN za Mato 2017 (rozkład log-normalny) i użyteczności za Beusterien 2010 [zł]

Opakowanie VEN	Cena wnioskowana	Cena zrównująca CUR w populacji	
		Po niepowodzeniu leczenia BCRI	Po niepowodzeniu brutyn bu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53
10 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	2,99	2,64
14 tab. à 10 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	4,18	3,69
5 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	7,46	6,59
7 tab. à 50 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	10,45	9,23
7 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	20,90	18,46
14 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	41,79	36,92
112 tab. à 100 mg	bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	334,33	295,34

5.5. Walidacja konwergencji

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dot. porównania VEN z brakiem aktywnego leczenia (PC). Wynik QALY z ramienia PC (0,659 QALY) porównano z wynikiem z ramienia BSC dla warunków polskich (0,428 QALY). W opinii wnioskodawcy powyższa rozbieżność „najprawdopodobniej spowodowana jest większym obciążeniem stanu zdrowia polskich pacjentów” (AE, pkt 8.2).

Zdaniem analityków Agencji powyższe porównanie wskazuje, że niezasadne z metodologicznego punktu widzenia jest zestawianie wyników jednoramiennego badania klinicznego M14-032 i oceny skuteczności praktycznej BSC w Polsce. Wynik ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfoblastycznej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

Populacja docelowa

Produkt leczniczy Venclyxto jest zarejestrowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się oraz do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Populację pacjentów z del17p lub mTP53 stanowią pacjenci po programie lekowym B.92 (leczenie ibrutynibem) oraz pacjenci po programie wczesnej dostępności do ibrutynibu. Populację pacjentów bez del17p lub mTP53 stanowią pacjenci po programie wczesnej dostępności do ibrutynibu.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2018 r.).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego, w którym wenetoklaks nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Venclyxto ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej, w analizach wnioskodawcy korzystano z następujących źródeł danych:

- dane PALG (dane dot. populacji pacjentów leczonych BCRI w programie wczesnej dostępności w latach 2017-2020),
- dane NFZ za AWA nr OT.4351.2.2016 (Imbuvisa) (na ich podstawie oszacowano liczbę leczonych pacjentów z PBL w latach 2016–2020)

- Krajowy Rejestr Nowotworów (dane dot. odsetka dorosłych pacjentów z PBL w Polsce)
- czeski rejestr CLLLEAR (dane dot. odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRI, z nawrotową/oporną PBL; odsetka pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne; rozpowszechnienia delecji 17p u pacjentów na co najmniej drugiej linii leczenia; odsetka pacjentów z PBL na 2-giej linii leczenia wśród pacjentów na przynajmniej 2-giej linii)
- dodatkowo: badania epidemiologiczne

W analizach wnioskodawcy przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w programie wczesnej dostępności (z/bez del17p lub mutacją mTP53), kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego otrzymają leczenie VEN (w pierwszym roku udziały VEN w tej grupie oszacowano na 95%, w kolejnych na 100%). W przypadku pacjentów po leczeniu w programie lekowym B.92 (po leczeniu ibrutynibem), w pierwszym roku 95% rozpocznie leczenie VEN (5% leczonych BSC), natomiast w kolejnych latach 52,33% pacjentów.

Dawkowanie

Dawkowanie w modelu przyjęto na podstawie ChPL Venclyxto, gdzie dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni, którą należy stopniowo zwiększać (następnie 50 mg, 100 mg, 200 mg) przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg. W oparciu o to wyznaczono koszt terapii z perspektywy NFZ dla 1. cyklu oraz 2. i kolejnych cykli leczenia.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono:

- koszty wenetoklaksu,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty po progresji choroby i koszty opieki terminalnej.

Dane kosztowe są takie same jak w analizie ekonomicznej.

Zużycie wenetoklaksu

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie PBL rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn., że w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim cyklu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku. W ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy wszyscy pacjenci będą włączani do terapii na początku roku – szczegóły w rozdziale 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.

W analizie przyjęto, zgodnie z proponowanym programem lekowym, że leczenie wenetoklaksem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem wenetoklaksem w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy zastosowano krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zgodne z analizą ekonomiczną Ziobro 2017 [24]. Koszty terapii naliczane są pacjentom bez progresji choroby, natomiast po wystąpieniu progresji naliczane są koszty związane z monitorowaniem stanu pacjenta oraz koszty opieki terminalnej (analogicznie jak w przypadku BSC).

Udziały w rynku

W analizach wnioskodawcy założono, że wenetoklaks, jako lek skuteczniejszy od BSC, będzie leczeniem z wyboru, w związku z czym, w pierwszym roku refundacji (założenia scenariusza nowego) wenetoklaks przejmie 95%, zaś w kolejnych latach 100% udziałów w rynku.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	95	68	66
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	91	68	66

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ [mln zł]

Kategoria kosztów	bez RSS			z RSS			
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	
Scenariusz istniejący							
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0				
Koszty pozostałe	0,23	0,32	0,34				
Koszty sumaryczne w tym populacja:	0,23	0,32	0,34				
z del17p lub mTP53	po programie lekowym B.92	0,13	0,18	0,20			
	po programie wczesnej dostępności	0,03	0,04	0,04			
bez del17p lub mTP53 po programie wczesnej dostępności	0,07	0,10	0,10				
Scenariusz nowy							
Koszty wnioskowanego leku	14,10	32,80	38,21				
Koszty pozostałe	0,45	0,47	0,55				
Koszty sumaryczne w tym populacja:	14,55	33,27	38,76				
z del17p lub mTP53	po programie lekowym B.92	8,03	16,87	17,91			
	po programie wczesnej dostępności	1,82	4,57	5,81			
bez del17p lub mTP53 po programie wczesnej dostępności	4,71	11,83	15,04				
Koszty inkrementalne							
Koszty wnioskowanego leku	14,10	32,80	38,21				
Koszty pozostałe	0,22	0,15	0,21				
Koszty sumaryczne w tym populacja:	14,32	32,95	38,42				
z del17p lub mTP53	po programie lekowym B.92	7,90	16,68	17,71			
	po programie wczesnej dostępności	1,79	4,53	5,77			
bez del17p lub mTP53 po programie wczesnej dostępności	4,63	11,73	14,94				

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Całkowite prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą, z uwzględnieniem RSS: i. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki te wyniosą odpowiednio: ok. 14,32 mln zł w I roku, ok. 32,95 mln zł w II roku oraz ok. 38,42 mln zł w III roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Komentarz w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Trzyletni horyzont analizy spełnia wymagania minimalne i powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Brak danych NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	W pierwotnych wersjach analiz przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, gdzie testowano zmianę wielkości populacji, tempo włączania pacjentów do programu lekowego, skrajnych wartości w zakresie efektywności interwencji i komparatora a także zmianę parametrów kosztowych (koszt podania leku, kwalifikacji i monitorowania leczenia). Nie przedstawiono analizy wrażliwości dla uzupełnionych i aktualnych wersji AWB.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model poprawny. Niepewność wiąże się z wiarygodnym oszacowaniem liczebności populacji docelowej, w szczególności w grupie pacjentów uczestniczących w programie wczesnej dostępności do ibrutynibu, m.in. ze względu na uruchomienie programu lekowego, obejmującego część pacjentów leczonych ibrutynibem. Dodatkowo, przyjęty w analizie podstawowej odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL, leczonych w \geq II linii (41%, dane na podstawie czeskiego raportu), wydaje się niższy, niż wskazują na to inne dane literaturowe. Odsetek pacjentów, wynoszący 63,12%, przyjęty w analizie wrażliwości, w opinii analityków Agencji wydaje się właściwszy (podobne wartości wykorzystano w opracowaniu AOTMiT OT.434.8.2017 – odsetek ten oszacowano na [REDACTED] oraz OT.4351.22.2017 – przyjęto 63,12% za Rossi 2009). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.3.3. Obliczenia własne Agencji.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- Ograniczenia analizy klinicznej Stożek-Tutro 2017 dotyczące odnalezionych badań klinicznych są również ograniczeniami tej analizy.
- Ograniczenia analizy ekonomicznej Ziobro 2017 w związku z wyznaczeniem efektywności wenetoklaksu i komparatorów oraz określeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych są również ograniczeniami tej analizy.
- Ze względu na brak danych o zapadalności na PBL pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania odsetka dorosłych pacjentów z PBL wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (C91).
- Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów potwierdzonymi przed odnalezienie dane epidemiologiczne, badanie stwierdzające obecność delecji 17p nie jest wykonywane standardowo. Z kolei w przypadku mutacji TP53, pomimo jej istotnego znaczenia w przebiegu PBL, nie są dostępne żadne wystandaryzowane metody oceny tej mutacji. W praktyce klinicznej nie wykonuje się tego oznaczenia rutynowo. W związku z tym w analizie założono, że u pacjentów stosowana będzie metoda FISH celem potwierdzenia obecności delecji 17p lub mutacji TP53.
- Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne wykorzystano do oszacowania liczebności populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (BCRi i/lub immunochemioterapii) w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności del17p.
- Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ nie jest możliwe określenie, jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku kalendarzowym.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Venclyxto® założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Ze względu na fakt, iż wenetoklaks jest droższy od komparatora, założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości dla pierwotnych wersji analiz. Aktualne wersje analiz (zawierające nową wielkość populacji docelowej oraz nowe założenia analizy ekonomicznej w zakresie efektywności wenetoklaksu) nie zawierają tych wyników, w związku z czym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie (rozdz. 6.3.3. Obliczenia własne Agencji).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Największy wpływ na zmianę oszacowanych w wariancie podstawowym dodatkowych wydatków NFZ, miały m.in. zmiana modelowania krzywej PFS dla wenetoklaksu na podstawie danych z badania Mato 2017, przy wykorzystaniu rozkładu log-normalnego (wzrost wydatków o ponad 50% w III roku refundacji) oraz zmiana odsetka pacjentów z nawrotową/oporną PBL (wzrost wydatków pow. 30% w kolejnych latach analizy).

Dodatkowo, niepewnym parametrem wydaje się przyjęcie w analizie podstawowej założenia, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia wenetoklaksem będą równomiernie w kolejnych cyklach włączani do programu lekowego (tj. w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim cyklu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku). W ramach analizy wrażliwości natomiast, wnioskodawca przetestował alternatywne założenie, że pacjenci będą rozpoczynać leczenie na początku każdego roku horyzontu czasowego analizy, co wykazało wzrost wydatków w I roku refundacji o ok. 80% (12% w II oraz 1% w III roku refundacji). Wydaje się, że po uruchomieniu przedmiotowego programu lekowego, zdiagnozowani chorzy kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej, niż założono w ramach analizy podstawowej. Z drugiej strony jednak, należy mieć na uwadze, że jednoczesne rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym cyklu każdego roku refundacji, jest założeniem dość nierealistycznym ze względu na uwarunkowania organizacyjne i techniczne.

Przyjęcie alternatywnych wartości dotyczących odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi (zmiana z 33,3% na ok 24%) spowodowało spadek wydatków NFZ o blisko 30%; w przypadku zmniejszenia odsetka pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne na niecałe 60% nastąpił spadek wydatków o ok. 20%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ [mln zł]

Kategoria kosztów	z RSS		
	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	■	■	■
Efektywność VEN	■	■	■
Odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL*	■	■	■
Tempo włączania pacjentów do programu lekowego	■	■	■

*zmiana z 41% na 63,12 %

Poza przedstawionymi powyżej wątpliwościami, przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała innych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Venclyxto (wenetoklaks) w ramach proponowanego programu lekowego.

Zaproponowane rozwiązanie polega na obniżeniu limitu finansowania w danej grupie o co najmniej 25% w następujących:

- 1057.0 Cetuximab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1082.0 Trastuzumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1035.0 Rituximabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1076.0 Sildenafilum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych),
- 1053.0 Anagrelidum (część C wykazu leków refundowanych).

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w ramach tych samych grup limitowych.

Tabela 33. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Kategorie kosztowe	2018	2019	2020
Wydatki			
Oszczędności NFZ związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do grup	66,18	79,74	81,14
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności			

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm uwolnienia środków publicznych umożliwi pokrycie wydatków poniesionych przez płatnika publicznego na refundację produktów leczniczych Venclyxto.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi krytyczne

Wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość dalszego leczenia.

Komentarz analityków

Należy zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.

Dodatkowo, należy zauważyć, że odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do wskazań rejestracyjnych leku Venclyxto, m.in. do niepowodzenia leczenia BCRi ogółem, bez wskazywania wyłącznie na ibrutynib, a więc w szerszym zakresie, niż jest to określone w proponowanym programie lekowym.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu określonym przez kryteria kwalifikacji programu lekowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.12.2017 r. przy zastosowaniu Venclyxto oraz venetoclax. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne (z czego rekomendacja HAS była pozytywna dla części wnioskowanych wskazań). W przypadku AWMSG, produkt leczniczy Venclyxto spełnia kryteria wykluczenia, z powodu wykonanej oceny przez NICE.

Należy zauważyć, że rekomendacje refundacyjne odnoszą się do wskazań rejestracyjnych leku Venclyxto, m.in. niepowodzenie leczenia BCRi, bez wskazywania na ibrutynib, a więc w szerszym zakresie, niż określono w proponowanym programie lekowym.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla leku Venclyxto

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komisja HAS zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu u pacjentów z progresją choroby po leczeniu BCRi oraz u pacjentów bez obecności del17p i/lub mTP53 i progresją choroby zarówno po chemioterapii, jak i leczeniu BCRi. Proponowany poziom refundacji wynosi 100%. SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważny (important); ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie niewystarczającym (IAB V).</p> <p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Komisja HAS uznała za niezasadne finansowanie leczenia wenetoklaksem u pacjentów z PBL i del17p i/lub mTP53, dla których leczenie inhibitorem BCRi jest nieodpowiednie (HAS wskazuje na możliwe leczenie u tych pacjentów skojarzeniem idelalazybu z rytuksymabem, oraz wskazuje na niezasadność stosowania wenetoklaksu u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których leczenie BCRi byłoby nieodpowiednie). SMR – na poziomie: niewystarczający (insuficient).</p>
NICE 2017*	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Agencja NICE uznała za zasadne finansowanie wenetoklaksu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B oraz u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B było nieodpowiednie lub nie powiodło się, pod warunkiem spełnienia warunków określonych w Cancer Drugs Fund Managed Access Agreement (lek dostępny w ramach Cancer Drugs Fund – Managed Access Agreement, zamiast w ramach Patient Access Scheme ze względu na wysoki koszt terapii).</p>
CADTH 2017	<p><u>Rekomendacja wstępna - negatywna</u></p> <p>CADTH wydała wstępną negatywną rekomendację (obecnie etap zgłaszania uwag do rekomendacji) dla wenetoklaksu w populacji pacjentów z PBL, którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia i u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRi, ze względu na brak możliwości oceny korzyści klinicznych wynikających z zastosowania wenetoklaksu względem komparatorów, oraz oparcie wniosków o niedojrzałe dane (dostępne wyłącznie w formie abstraktu) w odniesieniu do OS i PFS. Biorąc pod uwagę przedłożoną cenę leku, nie można go uznać za efektywny kosztowo w porównaniu do dostępnych terapii. Ponadto potencjalny wpływ na budżet ocenianej technologii wydaje się być niedoszacowany i ostatecznie może okazać się znaczny.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p><u>Rekomendacja negatywna (z 2016 r)**</u></p> <p>Agencja CADTH nie rekomenduje finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych w populacji z PBL z del17p i po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, a swoje stanowisko uzasadnia brakiem możliwości oceny korzyści klinicznych płynących z zastosowania wenetoklaksu względem komparatorów. Niepewność odnośnie wyników dotyczących bezpieczeństwa nie pozwala jednocześnie sformułować wniosku odnośnie efektywności kosztowej leku, ponadto potencjalny wpływ na budżet ocenianej technologii wydaje się być niedoszacowany i ostatecznie może okazać się znaczny.</p>
SMC 2017	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC pozytywnie zarekomendowała stosowanie wenetoklaksu w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego tego leku, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej preparatu w ramach Patient Access Scheme.</p>
PBAC 2017	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC zarekomendowała finansowanie wenetoklaksu w monoterapii u pacjentów z oporną/nawrotową PBL, u których doszło do niepowodzenia leczenia BCRI.</p> <p>Swoje stanowisko komisja uzasadniła wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej względem idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem (PBAC na podstawie ograniczonych dowodów naukowych wnioskował o porównywalnej skuteczności wenetoklaksu i idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem we wspomnianej populacji, w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów).</p> <p>Uwaga dodatkowa: przedłożony wniosek obejmował także II linię leczenia (u pacjentów z PBL uprzednio leczonych, ale bez wcześniejszego leczenia ibrutynibem lub idelalazybem), jednak agencja nie zarekomendowała finansowania wenetoklaksu u tych pacjentów, ze względu na niewystarczające dowody naukowe, wskazujące by preparat ten mógł zastąpić w tym miejscu ibrutynib.</p>

*we wcześniejszej (wstępnej) rekomendacji z lutego 2017 roku NICE nie rekomendowała finansowania wenetoklaksu w populacjach objętych wskazaniem rejestracyjnym leku, a swoje stanowisko uzasadniała przede wszystkim niską wiarygodnością danych klinicznych oraz niską wiarygodnością zewnętrzną z uwagi na słabe dopasowanie populacji badań do populacji obecnej w praktyce klinicznej w Anglii.

** Status oceny/recenzji (ang. *Review Status*): wycofano (ang. *withdrawn*)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W tabelach poniżej przedstawiono warunki objęcia refundacją w innych państwach, na podstawie informacji zawartych we wnioskach refundacyjnych.

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 10 mg 10 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Dania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Estonia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Grecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Irlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Łotwa	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Portugalia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowenia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 10 mg 14 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Dania	100%	100% refundacji	NIE
Estonia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	100%	100% refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	100%	100% refundacji	NIE
Irlandia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	100% refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 50 mg 5 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Dania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Estonia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Grecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Łotwa	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Portugalia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowenia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 50 mg 7 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	100%	100% refundacji	NIE
Estonia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	100%	100% refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	100%	100% refundacji	NIE
Irlandia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	100% refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 100 mg 7 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	100%	100% refundacji	NIE
Estonia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	100%	100% refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	100%	100% refundacji	NIE
Irlandia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	100% refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 100 mg 14 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	100%	100% refundacji	NIE
Estonia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	100%	100% refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	100%	100% refundacji	NIE
Irlandia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	100% refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Venclyxto op. 100 mg 112 tabl.

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji	NIE
Belgia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Cypr	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Czechy	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Chorwacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	100%	100% refundacji	NIE

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Estonia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Francja	100%	100% refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Holandia	100%	100% refundacji	NIE
Irlandia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	100%	100% refundacji	NIE
Łotwa	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	100% refundacji	NIE
Norwegia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Szwecja	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE
Węgry	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Włochy	nie dotyczy	Brak refundacji	NIE

* nie dotyczy – brak w obrocie

Należy zauważyć, że informacje zawarte w tabelach powyżej były aktualne na czas składania wniosków refundacyjnych przez wnioskodawcę. Według zaktualizowanych informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w listopadzie 2017 r., lek Venclyxto jest refundowany w następujących krajach: Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Włochy, Dania, Holandia, Norwegia, Austria, Grecja, Belgia, Węgry, Czechy, Słowacja - nie dołączono jednak informacji o poziomie oraz warunkach/ograniczeniach refundacji, a także o instrumentach dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.09.2017 r., znak PLA.4604.743.2017.2.PP (data wpływu do AOTMiT 2.10.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,
- Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,
- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,

stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są jako delecje różnych obszarów 17p, mutacje oraz zmiany ekspresji genu. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliami genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

Alternatywne technologie medyczne

Brak aktywnych, refundowanych terapii w ocenianym wskazaniu. Komparator wg wnioskodawcy – BSC. W opinii analityków Agencji wybór poprawny.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badanie II fazy – M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem BCRi (6/8 w skali NICE) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutinibu (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program*), ocenione na 2/8 w skali NICE. Zgodnie z wynikami badań włączonych do przeglądu stosowanie VEN w populacji docelowej skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, a po 12 miesiącach obserwacji 90% chorych pozostawało przy życiu, w tym 72% bez progresji choroby. W warunkach polskich komparatorem dla VEN jest BSC, w przypadku której mediana przeżycia całkowitego, na podstawie danych od pacjentów biorących udział w programie wczesnego dostępu do ibrutinibu, wynosiła [redacted]. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji był wysoki zarówno w grupie post-IDE, jak i w grupie post-IBR i wyniósł odpowiednio 100% i 92%. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji post-BCRi wynosiła 1,6 miesiąca. Wszelkie wątpliwości związane jakością badań oraz analizą kliniczną opisano w rozdziałach 4.1.3.2. oraz 4.1.4.AWA.

Skuteczność praktyczna

W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Dane zaczerpnięto z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru *Connect® CLL Registry*. Zgodnie z wynikami stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Odsetek odpowiedzi ogólnych w grupie post-IBR był nieznacznie wyższy (79%) w porównaniu do pozostałych BCRi (74%), a mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniono na podstawie wyników badania M14-032 oraz w ramach dodatkowej zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, która została przygotowana na podstawie raportu EMA, zawierającego dane z populacji post-BCRi pochodzące z dwóch badań oceniających VEN (M14-032 - Roberts 2016, Jones 2016 oraz M13-982 - Stilgenbauer 2016) obejmujących łącznie 94 pacjentów leczonych przez okres 7,8 mies. (mediana) (data analizy pośredniej 10 lutego 2016). Prezentowane dane wskazują, że co najmniej jednego AE doświadczali wszyscy pacjenci. Zdarzenia w stopniu 3./4. raportowano u 71% pacjentów, a SAE u 49% pacjentów. Odnotowano 17 zgonów, spośród których 8 było następstwem zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: anemia, neutropenia, biegunka, nudności, zmęczenie, z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia i zmniejszenie liczby neutrofilii. Według charakterystyki produktu leczniczego Venclyxto najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($> 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących produkt Venclyxto były neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, nudności, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, uczucie zmęczenia, hiperfosfatemia, wymioty i zaparcia. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie użyteczności kosztów VEN porównano z BSC z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną), w dożywnym horyzoncie czasowym (max do wiek = 100 lat). Wnioskodawca przedstawił model Markowa z trzema stanami – przed progresją, po progresji i śmierć. Przez BSC należy rozumieć brak aktywnego leczenia. Pod koniec życia pacjenci z obydwu ramion modelu mieli zapewnioną opiekę paliatywną.

PFS i OS dla VEN za danymi surowymi z badania M14-032. OS dla BSC za wynikami programu wczesniej dostępności ibrutynibu w Polsce. Opis stanu zdrowia przed progresją na VEN za badaniem M14-032, pomiar za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Oszacowanie użyteczności na podstawie polskich norm Golicki 2014. Użyteczność w stanie po progresji za Beusterien 2010.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEN vs BSC wyniósł 208 tys. zł/QALY bez RSS i [] zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEN vs BSC wyniósł 216 tys. zł/QALY bez RSS i [] zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto. Ceny oszacowane przez zrównanie współczynników CUR są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto. W związku z brakiem badań RCT porównujących VEN z BSC, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Cena VEN oszacowana zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji musiałaby być jednak mniejsza od zera – szukana cena nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł VEN nie spełnia powyższego warunku.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości największa zmiana na korzyść VEN wiązała się ze zmianą rozkładu opisującego OS w ramieniu VEN. Największa zmiana na niekorzyść VEN wiązała się z wykorzystaniem alternatywnych wartości użyteczności oraz modelowania PFS w ramieniu VEN na podstawie badania Mato 2017. Analiza probabilistyczna wskazuje na ok. [] prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej z RSS i ok. 4% prawdopodobieństwo bez RSS.

Należy zaznaczyć, że wyniki porównania na podstawie jednoramiennego badania II fazy dla VEN, z którym zestawiono skuteczność praktyczną BSC należy traktować z bardzo dużą ostrożnością z uwagi na różnice pomiędzy ocenianymi populacjami i różnice w jakości opieki nad pacjentem w badaniach klinicznych

w porównaniu z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce (skutecznością praktyczną). W opinii analityków Agencji zestawienia badań jednoramiennych nie można traktować jak tzw. naiwnego porównania pośredniego, co zdaje się sugerować wnioskodawca. Dodatkowo, modelowanie oparto na nieweryfikowalnych, niepublikowanych danych wnioskodawcy, bez oceny w trybie *peer review*.

Użyteczności wykorzystane przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej wydają się zbyt wysokie. W opinii analityków Agencji bardziej prawdopodobne są wartości użyteczności za Beusterien 2010. Biorąc natomiast pod uwagę brak pośredniego lub bezpośredniego porównania VEN z BSC, spójniejszym metodologicznie wydaje się zestawienie skuteczności praktycznej VEN w USA (PFS za Mato 2017) i skuteczności praktycznej BSC w Polsce. Dla powyższego scenariusza przedstawiono oszacowanie cen progowych i cen oszacowanych przez zrównanie współczynników CUR. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dot. porównania VEN z brakiem aktywnego leczenia (PC). Wynik QALY z ramienia PC (0,659 QALY) porównano z wynikiem z ramienia BSC dla warunków polskich (0,428 QALY). Zdaniem analityków Agencji powyższe porównanie wskazuje, że niezasadne z metodologicznego punktu widzenia jest zestawianie wyników jednoramiennego badania klinicznego M14-032 i oceny skuteczności praktycznej BSC w Polsce. Wynik ICUR należy traktować wyłącznie orientacyjnie i z dużą dozą ostrożności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Całkowite prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą, z uwzględnieniem RSS: ██████████ i. W wariancie nieuwzględniającym RSS wydatki te wyniosą odpowiednio: ok. 14,32 mln zł w I roku, ok. 32,95 mln zł w II roku oraz ok. 38,42 mln zł w III roku refundacji.

Niepewność wiąże się z wiarygodnym oszacowaniem liczebności populacji docelowej, w szczególności w grupie pacjentów uczestniczących w programie wczesnej dostępności do ibrutynibu, m.in. ze względu na uruchomienie programu lekowego, obejmującego część pacjentów leczonych ibrutynibem. Dodatkowo, przyjęty w analizie podstawowej odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL, leczonych w \geq II linii (41%, dane na podstawie czeskiego raportu), wydaje się niższy, niż wskazują na to inne dane literaturowe. Odsetek pacjentów, wynoszący 63,12%, przyjęty w analizie wrażliwości, w opinii analityków Agencji wydaje się właściwszy (podobne wartości wykorzystano w opracowaniu AOTMiT OT.434.8.2017 – odsetek ten oszacowano na ██████████ oraz OT.4351.22.2017 – przyjęto 63,12% za Rossi 2009). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.3.3. Obliczenia własne Agencji.

Największy wpływ na zmianę oszacowanych w wariancie podstawowym dodatkowych wydatków NFZ, miały m.in. zmiana modelowania krzywej PFS dla wenetoklaksu na podstawie danych z badania Mato 2017, przy wykorzystaniu rozkładu log-normalnego (wzrost wydatków o ponad 50% w III roku refundacji) oraz zmiana odsetka pacjentów z nawrotową/oporną PBL (wzrost wydatków pow. 30% w kolejnych latach analizy).

Dodatkowo, niepewnym parametrem wydaje się przyjęcie w analizie podstawowej założenia, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia wenetoklaksem będą równomiernie w kolejnych cyklach włączani do programu lekowego (tj. w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim cyklu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku). W ramach analizy wrażliwości natomiast, wnioskodawca przetestował alternatywne założenie, że pacjenci będą rozpoczynać leczenie na początku każdego roku horyzontu czasowego analizy, co wykazało wzrost wydatków w I roku refundacji o ok. 80% (12% w II oraz 1% w III roku refundacji). Wydaje się, że po uruchomieniu przedmiotowego programu lekowego, zdiagnozowani chorzy kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej, niż założono w ramach analizy podstawowej. Z drugiej strony jednak, należy mieć na uwadze, że jednoczesowe rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym cyklu każdego roku refundacji, jest założeniem dość nierealistycznym ze względu na uwarunkowania organizacyjne i techniczne.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęcie alternatywnych wartości dotyczących odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi (zmiana z 33,3% na ok 24%) spowodowało spadek wydatków NFZ o blisko 30%; w przypadku zmniejszenia odsetka pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne na niecałe 60% nastąpił spadek wydatków o ok. 20%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRI, wydaje się niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość dalszego leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.12.2017 r. przy zastosowaniu Venclyxto oraz venetoclax. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne (z czego rekomendacja HAS była pozytywna dla części wnioskowanych wskazań). W przypadku AWMSG, produkt leczniczy Venclyxto spełnia kryteria wykluczenia, z powodu wykonanej oceny przez NICE.

Należy zauważyć, że rekomendacje refundacyjne odnoszą się do wskazań rejestracyjnych leku Venclyxto, m.in. niepowodzenie leczenia BCRI, bez wskazywania na ibrutynib, a więc w szerszym zakresie, niż określono w proponowanym programie lekowym.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- 1) Informacje wstępne: brak
- 2) Analiza problemu decyzyjnego: brak
- 3) Analiza kliniczna: brak
- 4) Analiza ekonomiczna: brak
- 5) Analiza wpływu na budżet: brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Beusterien 2010** Beusterien KM, Davies J, Leach M, i in. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8:50.
- Dane pacjentów post-BCi** Janssen. Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060). Named Patient Program. Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjxrOTL3ZbRAhWGkywKHTN7BTUQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Ffredbook.streamliners.co.nz%2FCLL%2520NPP%2520Treatment%2520Guidelines.pdf&usg=AFQjCNet2QA--eXtlgCRw9F3oTPi2TXy6Q>.
- Golicki 2014** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Archives of Medical Science*. 2015.;
- A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282?term=NCT02141282&rank=1>.
- Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to brutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7519.
- Jones JA. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to brutinib or idelalisib. *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #75.
- Jones J. (2016) Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 128(22):637
- Jones JA. (2015) Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood* 126(23):715
- M14-032** Coutre S. (2016) Venetoclax is active in cll patients who have relapsed after or are refractory to brutinib or idelalisib. *EHA Learning Center* 133487:P599.
- Dauids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7528.
- Dauids MS. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #84.
- Dauids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Learning Center* (133212):P426
- Seymour JF, Davids MS, Roberts AW. (2016) Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128(4395):.
- European Medicines Agency. (2016) CHMP assessment report. Venclxyto
- M13-982** Seymour JF, Davids MS, Roberts AW. (2016) Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128(4395):
- Rossi 2009** Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et. Al; The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness.; *Clin Cancer Res* 2009;995 15(3) February 1, 2009
- Tolley 2013** Tolley K, Goad C, Yi Y, i in. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2013; 14(5):749–759

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS** Alberta Health Services. Chronic Lymphocytic Leukemia. AHS. Clinical Practice Guideline LYHE-007
- BSH** Oscier D., Dearden C., Erem E. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Society for Haematology, British Journal of Haematology, 2012, 159, 541–564
- ESMO** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
- NCCN** National Comprehensive Cancer Network. Chronic lymphocytic leukaemia/Small lymphocytic leukaemia. NCCN guidelines version 2.2018 – october 23,2017
- Wytyczne NICE z 2007. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA119). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta119/resources/fludarabine-monotherapy-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598081276869>.
- NICE** Wytyczne NICE z 2002. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia (TA29). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta29/resources/guidance-on-the-use-of-fludarabine-for-bcell-chronic-lymphocytic-leukaemia-2294464585669>.
- Wytyczne NICE z 2009. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA174). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/resources/rituximab-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598435675845>.

Wytyczne NICE z 2010. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab (TA202). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-82600185835717>.

Wytyczne NICE z 2010. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-82598554928581>.

Wytyczne NICE z 2011. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-82600253020357>.

Wytyczne NICE z 2015. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia (TA359). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/resources/idelalisib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602676706245>.

Wytyczne NICE z 2015. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>.

Wytyczne NICE z 2015. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989>.

Wytyczne NICE z 2016. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag492/documents/final-appraisal-determination-document>.

PTHIT/PALG-CLL	Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHIT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 47:169–183
CADTH 2017	Pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report Venetoclax for CLL https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_venetoclax_venclxyto_cll_in_egr.pdf
HAS 2017	Commission de la transparence Avis 5 juillet 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-5932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf
NICE 2017	NICE Guidelines. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia 08 November 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta487
SMC	Scottish Medicines Consortium http://www.scottishmedicines.org/SMC_Advice/Advice/1249_17_venetoclax_Venclxyto/venetoclax_Venclxyto

Pozostałe publikacje

ChPL Venclxyto	ChPL Venclxyto (wenetoklaks). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf .
OT.4351.22.2017	Analiza Weryfikacyjna Agencji OT.4351.22.2017 dla leku Zydelig (idelalizyb) w leczeniu CLL
OT.434.8.2017	Analiza Weryfikacyjna Agencji OT.434.8.2017 dla leku Imbruvica (ibrutinib) w leczeniu CLL
Studniak 2011	Studniak E, S. Zajączek, Rola genu P53 i delekcji w obszarze 17p w powstawaniu i przebiegu białaczek i zespołów mielodysplastycznych, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2011, 42, Nr 4, str. 629–638
Szczekliak 2017	Hołowiecki J., E.2 Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne, [w:] P. Gajewski red., <i>Interna Szczeklika</i> 2017/eMPedium

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego